

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-158073

(43) 公開日 平成11年(1999)6月15日

(51) Int. Cl.

A 61 K 31/535

31/00

識別記号

6 0 9

6 1 1

6 1 7

P I

A 61 K 31/535

31/00

6 0 9 F

6 1 1 C

6 1 7 E

6 1 7 D

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願平10-270755

(22) 出願日

平成10年(1998)9月25日

(31) 優先権主張番号

特願平9-262525

(32) 優先日

平9(1997)9月26日

(33) 優先権主張国

日本 (J P)

(71) 出願人 000002834

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 杉浦 義弘

奈良県奈良市鶴舞西町2番10 B-505

(72) 発明者 見渡 誠司

兵庫県川辺郡猪名川町松尾台2丁目1番地

6 (K-205)

(72) 発明者 木村 宏之

大阪府堺市大浜中町1丁目2番20号808

(72) 発明者 袴崎 直之

大阪府茨木市大正町2番15-203

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 アデノシンA3拮抗剤

(57) 【要約】

【課題】優れたアデノシンA3拮抗剤を提供する。

【解決手段】置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物を含有してなるアデノシンA3拮抗剤。

BEST AVAILABLE COPY

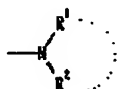
【特許請求の範囲】

【請求項1】置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環状成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物を含有してなるアデノシンA3拮抗剤。

【請求項2】単環式含窒素複素環が置換されていてもよいアミノ基以外にオキソ基、チオキソ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよい複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい単環式含窒素複素環である請求項1記載の剤。

【請求項3】置換されていてもよいアミノ基が式

【化1】



【式中、R¹およびR²はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し、R¹とR²は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよい（但し、R¹およびR²のいずれか一方が置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基の場合、他方は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。）】で表わされる基である請求項1記載の剤。

【請求項4】R¹およびR²のいずれか一方が水素原子である請求項3記載の剤。

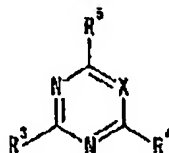
【請求項5】R¹およびR²がそれぞれ同一または異なって、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル基、(5)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アリール基または(6)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アリール基を示し（但し、R¹およびR²のいずれか一方がアミノ基の場合、他方は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。）R¹およびR²は互いに結合して隣接する窒素原子と共に①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよい5または6員の複素環基を形成していてもよい請求項3記載の剤。

【請求項6】R¹およびR²のいずれか一方が水素原子であり、他方が(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル基、(5)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アリール基または(6)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アリール基を示す請求項3記載の剤。

【請求項7】単環式含窒素複素環化合物が6員の単環式含窒素複素環化合物である請求項1記載の剤。

【請求項8】式

【化2】



【11】

【式中、R¹、R²およびR³のうち少なくとも一つがそれぞれ同一または異なって式

【化3】



【11】

【式中、R¹'およびR²'はそれぞれ同一または異なって、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、(4)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル基、(5)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アリール基または(6)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アリール基を示し（但し、R¹'およびR²'のいずれか一方がアミノ基の場合、他方は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。）R¹'およびR²'は互いに結合して隣接する窒素原子と共に①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよい5または6員の複素環基を形成していてもよい。）で表される基を示し、その他がそれぞれ同一または異なって、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)①C₁₋₆アルキル基または②C₁₋₆アリール基で置換され

ていてもよいヒドロキシ基、(4) C₁₋₆、アリール基または(5) 5または6員の複素環基を示し、Xは窒素原子またはメチン基を示す。]で表される化合物またはその塩を含有してなる請求項1記載の剤。

【請求項9】Xが窒素原子を示し、R¹、R²およびR³がそれぞれ同一または異なって式

【化4】

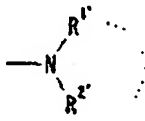


【I1】

(式中、R¹およびR²は請求項8記載と同意義を示す)で表される基を示す請求項8記載の剤。

【請求項10】Xが窒素原子を示し、R¹、R²およびR³のいずれか2つがそれぞれ同一または異なって式

【化5】



【I2】

(式中、R¹およびR²は請求項8記載と同意義を示す)で表される基を示し、その他が(1)ハロゲン原子、(2) C₁₋₆、アルキル基または C₁₋₆、アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(3) C₁₋₆、アリール基を示す請求項8記載の剤。

【請求項11】Xがメチン基を示し、R¹が(1)式

【化6】



【I3】

(式中、R¹およびR²は請求項8記載と同意義を示す)で表される基、(2)ハロゲン原子、(3) C₁₋₆、アルキル基または C₁₋₆、アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4) C₁₋₆、アリール基を示し、R¹およびR²のいずれか一方が式

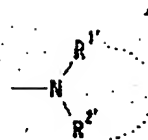
【化7】



【I4】

(式中、R¹およびR²は請求項8記載と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(1)式

【化8】

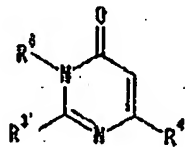


【I5】

(式中、R¹およびR²は請求項8記載と同意義を示す)で表される基、(2)ハロゲン原子、(3) C₁₋₆、アルキル基または C₁₋₆、アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4) C₁₋₆、アリール基を示す請求項8記載の剤。

【請求項12】式

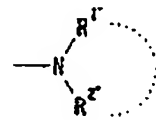
【化9】



【I6】

(式中、R¹は(1)ハロゲン原子、(2) C₁₋₆、アルキル基または C₁₋₆、アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(3) C₁₋₆、アリール基を示し、R²は(1) C₁₋₆、アルキル基または(2)アミノ基、(3) C₁₋₆、アルキル基または C₁₋₆、アルコキシ基で置換されていてもよい C₁₋₆、アルキル基または(2)複素環で置換された C₁₋₆、アルキル基を示し、R³は式

【化10】



【I7】

(式中、R¹およびR²は請求項8記載と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を含有してなる請求項1記載の剤。

【請求項13】脳または心保護剤である請求項1記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は優れたアデノシンA3拮抗作用などを有し、該アデノシンA3拮抗作用に基づく種々の疾患(例えば、脳梗塞、心筋梗塞などの虚血性疾患など)の予防・治療剤(例えば、脳または心保護剤など)として有用な5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物を含有してなる剤などに関する。

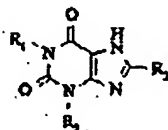
【0002】

【従来の技術】アデノシンは重要な生体構成成分の一つとして、細胞内外で種々の生理機能の発現・維持・調節に重要な働きをしている。例えば、脳機能抑制、血管拡張、心機能低下、腎血管収縮、血小板凝集阻害、インシュリン分泌抑制、リンパ球機能阻害およびレニン遊離抑

制等ほとんどの臓器および組織において多様な生理作用を表す。これらの作用は、生体内組織の細胞表面に広く分布しているアデノシン受容体(A1, A2a, A2b)を介して発現している[ジェー ダブリュー ダリー, ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー, 25巻, 197頁, (1982年) (J. W. Daly, J. Med. Chem., 25, 197 (1982))、エム ウィリアムス, アニュアル レポート イン メディシナル ケミストリー, 22巻, 1頁 (1987年) (M. Williams, Annu. Rep. Med. Chem., 22, 1 (1987))、エー ジェー ブリッジス, アニュアルレポート イン メディシナル ケミストリー, 23巻, 41頁 (1988年) (A. J. Bridges, Annu. Rep. Med. Chem., 23, 41 (1988))]。アデノシンとその受容体の相互作用の異常による生理作用が原因となる疾患は、一般的に神経内分泌系、心脈管系および胃腸管系に起こる。この時、アデノシンとその受容体の相互作用を阻害するアデノシン拮抗剤を用いることは、これらの疾患の治療および予防に有用であると考えられる[エム ウィリアムス, ファーマコロジー バイオケミストリー アンド ビヘイビア, 29巻, 433頁 (1988年) (M. Williams, Pharm. Biochem. & Behavior, 29, 433 (1988))]。近年、新たなアデノシン受容体サブタイプとしてA3受容体のクローニングが報告された[キュー ワイ ゾウ, プロシーディングス オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシース オブ ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ, 89

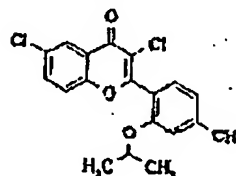
巻, 7432頁 (1992年) (Q. Y. Zhou, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 89, 7432 (1992))、シー エー サルバトーレ, プロシーディングス オブ ザ ナショナルアカデミー オブ サイエンシース オブ ザ ユナイテッド ステイツ オブ アメリカ, 90巻, 10365頁 (1993年) (C. A. Salvatore, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 90, 10365 (1993))。このA3受容体はアデニル酸シクラーゼを阻害し、ホスホリパーゼCを活性化する。また炎症、降圧および肥満細胞の顆粒等の生理作用を表し、中枢神経系での作用も報告されている[ジェー リンデン, トレンズ イン ファーマコロジカル サイエンシース, 15巻, 298頁 (1994年) (J. Linden, Trends Pharmacol. Sci., 15, 298 (1994))、ジェー ビー ハノン, プリティッシュ ジャーナル オブ ファーマコロジー, 115巻, 945頁 (1995年) (J. P. Hannon, Br. J. Pharmacol., 115, 945 (1995))、ジェー アール フォザード, ヨーロピアン ジャーナル オブ ファーマコロジー, 第298巻, 293頁 (1996年) (J. R. Fozard, Eur. J. Pharmacol., 298, 293 (1996))、ケー エー ジェイ コブソン, FEBSレターズ, 336巻, 57頁 (1993年) (K. A. Jacobson, FEBS Lett., 336, 57 (1993))]。【0003】一方、アデノシンA3受容体拮抗薬に関しては以下の化合物等が報告されている。【化11】

1) WO 95/11681 に記載のキサンチン誘導体

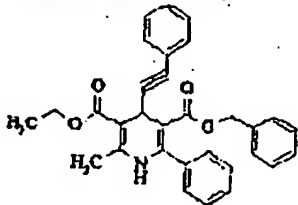


R¹=アルキル、アルケニル、シクロアルキルなど
R²=置換されていてもよいアリールなど
R³=置換されていてもよいアリールなど

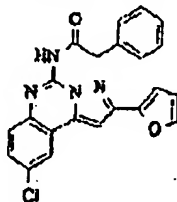
2) J. Med. Chem. 39, 2203 (1996)
に記載のフラボノイド誘導体
(MRS 1067)



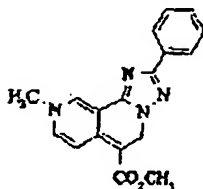
3) J. Med. Chem. 39, 2380 (1996)
に記載の1,4-ジヒドロピリジン
誘導体 (MRS 1191)



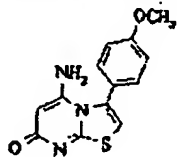
4) J. Med. Chem. 39, 4142 (1996)
に記載のトリアゾロキナゾリン
誘導体 (MRS 1220)



5) Drug Dev. Res. 39, 229 (1996)
に記載のトリアゾロナフチリジン
誘導体 (L-249313)



6) Drug Dev. Res. 39, 329 (1996)
に記載のチアゾロピリミジン
誘導体 (L-268605)



【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記のとおり生体内においてアデノシンはA₃受容体を介し、種々の生理作用を示すが、アデノシンとA₃受容体の相互作用の異常によって起こると考えられる疾患（例えば、心虚血あるいは脳虚血等）の治療薬および予防薬として作用効果、持続性、安全性などの点でより満足のいくアデノシンA₃受容体拮抗剤（例えば、脳および心保護剤など）の開発が望まれている。

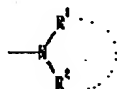
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、種々鋭意研究を行った結果、(1)「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する含窒素複素環」で表される基本骨格（例えば、ピリミジン環、トリアジン環など）および(2)該基本骨格に少なくとも一つの「置換されていてもよいアミノ基（好ましくは、一つの

置換基で置換されていてもよいアミノ基、さらに好ましくは、フェニルアミノ基）」が置換しているところに化学構造上の特徴を持つ化合物、即ち「置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物」が、その化学構造上の特徴に基づいて、予想外にも優れたアデノシンA₃拮抗作用などを有することを初めて見出し、これらの化合物がその優れたアデノシンA₃拮抗作用に基づき、虚血時における細胞死の抑制作用、肥満細胞の脱顆粒抑制作用、アデニル酸シクラーゼの活性化作用および優れた持続性、安全性を示すことから、これらの薬理作用に基づいてこれらの化合物を含有してなる剤が脳梗塞、脳卒中、心筋梗塞、狭心症、炎症性疾患、アレルギー性疾患などの予防、治療剤として用いられることを見出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、(1)

置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物（化合物〔1〕とする）を含有してなるアデノシンA3拮抗剤、（2）単環式含窒素複素環が置換されていてもよいアミノ基以外にオキソ基、チオキソ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいチオール基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基および置換されていてもよい複素環基から選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい単環式含窒素複素環である前記（1）記載の剤、（3）置換されていてもよいアミノ基が式

【化12】



【式中、R'およびR''はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示し（但し、R'およびR''のいずれか一方が置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基の場合、他方は水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示す。）、R'とR''は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよい】で表わされる基である前記

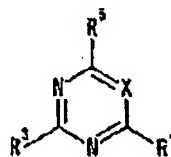
（1）記載の剤、（4）R'およびR''のいずれか一方が水素原子である前記（3）記載の剤、

【0006】（5）R'およびR''がそれぞれ同一または異なって、（i）水素原子、（ii）アミノ基、（iii）①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、（iv）①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基、（v）①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀アラールキル基または（vi）①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アリール基を示し（但し、R'およびR''のいずれか一方がアミノ基の場合、他方は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。）、R'およびR''は互いに結合して隣接する窒素原子と共に①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよい5または6員の複素環基を形成していてもよい前記

（3）記載の剤、（6）R'およびR''のいずれか一方が水素原子であり、他方が（i）水素原子、（ii）アミノ基、（iii）①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、

（iv）①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基、（v）①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀アラールキル基または（vi）①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アリール基を示す前記（3）記載の剤、（7）単環式含窒素複素環化合物が6員の単環式含窒素複素環化合物である前記（1）記載の剤、（8）式

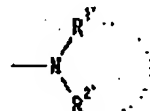
【化13】



【11】

【式中、R'、R''およびR'''のうち少なくとも一つがそれぞれ同一または異なって式

【化14】



【11】

（式中、R'およびR''はそれぞれ同一または異なって、（i）水素原子、（ii）アミノ基、（iii）①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、（iv）①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀シクロアルキル基、（v）①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₇₋₁₀アラールキル基または（vi）①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよいC₁₋₁₀アリール基を示し（但し、R'およびR''のいずれか一方がアミノ基の場合、他方は水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。）、R'およびR''は互いに結合して隣接する窒素原子と共に①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基または④C₁₋₆アルコキシ基で置換されていてもよい5または6員の複素環基を形成していてもよい。）で表される基を示し、その他がそれぞれ同一または異なって、（i）水素原子、（ii）ハロゲン原子、（iii）①C₁₋₆アルキル基または②C₁₋₆アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基、（iv）C₁₋₆アリール基または（v）5または6員の複素環基を示し、Xは窒素原子またはメチン基を示す。】で表される化合物またはその塩を含有してなる前記（1）記載の剤、

【0007】（9）Xが窒素原子を示し、R'、R''およ

11

びR'がそれぞれ同一または異なって式
【化15】



(式中、R¹およびR²は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基を示す前記(8)記載の剤、(10) Xが窒素原子を示し、R¹、R²およびR³のいずれか2つがそれぞれ同一または異なって式
【化16】



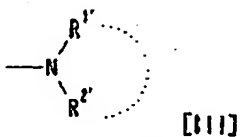
(式中、R¹およびR²は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基を示し、その他が(i)ハロゲン原子、(ii)①C...アルキル基または②C...アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(iii)C...アリール基を示す前記(8)記載の剤、(11) Xがメチン基を示し、R³が(i)式
【化17】



(式中、R¹およびR²は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基、(ii)ハロゲン原子、(iii)①C...アルキル基または②C...アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(iv)C...アリール基を示し、R³およびR⁴のいずれか一方が式
【化18】



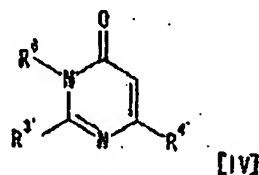
(式中、R¹およびR²は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(i)式
【化19】



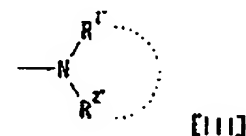
(式中、R¹およびR²は前記(8)記載と同意義を示す)で表される基、(ii)ハロゲン原子、(iii)①C

12

...アルキル基または②C...アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(v)C...アリール基を示す前記(8)記載の剤、
【0008】(12)式
【化20】



(式中、R¹は(i)ハロゲン原子、(ii)①C...アルキル基または②C...アリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基または(iii)C...アリール基を示し、R²は(i)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C...アルキル基または④C...アルコキシ基で置換されていてもよいC...アルキル基または(i)複素環で置換されたC...アルキル基を示し、R³は式
【化21】



(式中、R¹およびR²は前記(8)記載と同意義を示す)で表される化合物またはその塩を含有してなる前記(1)記載の剤、および(13)脂または心保護剤である前記(1)記載の剤などに関する。

【0009】さらに化合物[1]またはその塩が構造中に不斉炭素を含有する場合、光学活性体およびラセミ体の何れも本発明の範囲に含まれ、化合物[1]またはその塩は水和物、無水和物のどちらであってもよい。上記化合物[1]は「置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物」を示す。該「置換されていてもよいアミノ基で置換されており、かつ環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」とは「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の環上の置換可能な位置に1個以上、好ましくは1ないし3個の「置換されていてもよいアミノ基」を有しており、さらに該「置換されていてもよいアミノ基」の他に、環上の置換可能な位置に置換基を1個以上、好ましくは1ないし2個有していてもよい単環式含窒素複素環を意味する。

【0010】「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物」としては、5または6員環化合物が好ましく、なかでも6員環化合物が好ましい。具体的には、例

例えば、(1)ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアジン、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール環などの環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員(好ましくは5または6員、さらに好ましくは6員)の単環式芳香族含窒素複素環化合物(なかでもピリミジンまたはトリアジン環などが好ましい)、または(2)ジヒドロピラジン、テトラヒドロピラジン、ジヒドロピリダジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロトリアジン、テトラヒドロトリアジン、ヘキサヒドロトリアジン、イミダゾリン、ピラゾリン、ピペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン環などの環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式非芳香族含窒素複素環化合物などがあげられる。「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環化合物」としては、5ないし8員(好ましくは5または6員、さらに好ましくは6員)の単環式芳香族含窒素複素環化合物などが好ましく、特にピリミジンまたはトリアジン環などが好ましい。

【0011】上記化合物【1】中「置換されていていてもよいアミノ基」としては、具体的には、

【化22】



【式中、R¹およびR²はそれぞれ同一または異なって、水素原子、置換されていていてもよいヒドロキシ基、置換されていていてもよいアミノ基、置換されていていてもよい炭化水素基または置換されていていてもよい複素環基を示し、R¹とR²は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有していてもよい含窒素複素環基を形成していてもよい(但し、R¹およびR²のいずれか一方が置換されていていてもよいヒドロキシ基または置換されていていてもよいアミノ基の場合、他方は水素原子または置換されていていてもよいアルキル基を示す。)】で表わされる基などがあげられる。R¹およびR²で表わされる「置換されていていてもよいヒドロキシ基」の「置換基」としては、例えば、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)、アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどのC₆₋₁₀アリール基など、好まし

くはフェニル基)、ホルミル基または低級アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル基など)があげられるが、無置換のヒドロキシ基が好ましい。

【0012】R¹およびR²で表わされる「置換されていていてもよいアミノ基」の「置換基」としては、例えば、

(a) 低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)、(b) 低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルなどのC₂₋₆アルケニル基など)、(c) 低級アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニルなどのC₂₋₆アルキニル基など)、(d) 低級シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC₃₋₆シクロアルキル基など)、(e) ホルミル基、(f) 低級アルキル-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル基など)、(g) カルボキシ基、(h) 低級アルコキシ-カルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC₁₋₄アルコキシ-カルボニル基など)、(i) カルバモイル基、(j) モノ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル基など)、(k) ジ-低級アルキル-カルバモイル基(例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ-C₁₋₆アルキルカルバモイル基など)、(l) アリール-カルバモイル基(例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール-カルバモイルなど)、(m) スルホ基、(n) 低級アルキルスルホニル基(例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC₁₋₆アルキルスルホニル基など)、(o) アリール基(例えば、フェニル、ナフチルなどのC₆₋₁₀アリール基など)、(p) チオカルバモイル基、(q) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基など)、(r) ジ-低級アルキル-チオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ-C₁₋₆アルキル-チオカルバモイル基など)、(s) アリール-チオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどのC₆₋₁₀アリール-チオカルバモイルなど)、(t) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどのC₇₋₁₀アラルキル基など)、(u) 低級アルコキシ-カルボニル-低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどの

C_{1..6}アルコキシカルボニル-C_{1..6}アルキル基など) または (v) カルボキシル-低級アルキル基 (例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル-C_{1..6}アルキル基など) などがあげられる。

【0013】R¹およびR²で表わされる「置換されていてもよいアミノ基」の「アミノ基」は上記の置換基などを1ないし2個有していてもよい。R¹およびR²で表わされる「置換されていてもよいアミノ基」のうち、好ましくは無置換のアミノ基などがあげられる。R¹およびR²で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、炭化水素化合物から水素原子を1個取り除いた基を示し、その例としては、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、アラールキル基などの鎖状または環状炭化水素基があげられる。このうち、炭素数1ないし16個の鎖状(直鎖状あるいは分枝状)または環状炭化水素基などが好ましく、具体的には、
a) アルキル基 [好ましくは、低級アルキル基 (例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC_{1..6}アルキル基など)]、
b) アルケニル基 [好ましくは、低級アルケニル基 (例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニルなどのC_{2..6}アルケニル基など)]、
c) アルキニル基 [好ましくは、低級アルキニル基 (例えば、プロパルギル、エチニル、3-ブチニル、1-ヘキシルなどのC_{2..6}アルキニル基など)]、

【0014】d) シクロアルキル基 [好ましくは、低級シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1ないし3個の低級アルコキシ基 (例えば、メトキシなどのC_{1..6}アルコキシ基など) などを有していてもよいベンゼン環と縮合していてもよいシクロヘキシルなどのC_{3..6}シクロアルキル基)]、

e) アリール基 (例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどのC_{6..10}アリール基など、好ましくはフェニル基)、

f) アラルキル基 [好ましくは、低級アラルキル基 (例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどのC_{7..10}アラルキル基など、さらに好ましくはベンジル基)] などがあげられる。

上記のR¹およびR²で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」として好ましくは、低

級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アラールキル基およびアリール基などがあげられる。

【0015】R¹およびR²で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、
(i) ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、
(ii) 低級アルキレンジオキシ基 (例えば、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなどのC_{1..3}アルキレンジオキシ基など)、
(iii) ニトロ基、
(iv) シアノ基、
(v) ハロゲン化されていてもよい低級アルキル基、
(vi) ハロゲン化されていてもよい低級アルケニル基、
(vii) ハロゲン化されていてもよい低級アルキニル基、
(viii) 低級シクロアルキル基 (例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどのC_{3..6}シクロアルキル基など)、
(ix) 置換されていてもよい低級アルコキシ基、
(x) ハロゲン化されていてもよい低級アルキルチオ基、
(xi) ヒドロキシ基、
(xii) アミノ基、
(xiii) モノ-低級アルキルアミノ基 (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、ブチルアミノなどのモノ-C_{1..6}アルキルアミノ基など)、
(xiv) ジ-低級アルキルアミノ基 (例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノなどのジ-C_{1..6}アルキルアミノ基など)、
(xv) 5ないし6員環状アミノ基 (例えば、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジーン-1-イル、ピペリジノ、ピロリジン-1-イルなど)、
(xvi) 低級アルキル-カルボニル基 (例えば、アセチル、プロピオニルなどのC_{1..6}アルキル-カルボニル基など)、
(xvii) カルボキシル基、
(xviii) 低級アルコキシカルボニル基 (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルカルボニル、ブトキシカルボニルなどのC_{1..6}アルコキシカルボニル基など)、
(xix) カルバモイル基、
(xx) モノ-低級アルキル-カルバモイル基 (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイルなどのモノ-C_{1..6}アルキル-カルバモイル基など)、
(xxi) ジ-低級アルキル-カルバモイル基 (例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのジ-C_{1..6}アルキルカルバモイル基など)、
(xxii) アリール-カルバモイル基 (例えば、フェニルカルバモイル、ナフチルカルバモイルなどのC_{6..10}アリール-カルバモイルなど)、
(xxiii) スルホ基、
(xxiv) 低級アルキルスルホニル基 (例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC_{1..6}アルキルスルホニル基など)、
(xxv) アリール基 (例えば、フェニル、ナフチルなどのC_{6..10}アリール基など)、
(xxvi) アリールオキシ基 (例えば、フェノキシ、ナフチルオキシなどのC_{6..10}アリールオキシ基など)、
(xxvii) アラルキルオキシ基 (例えば、ベンジルオキシなどのC_{7..10}アラルキルオキシ基など)、
(xxviii) オキソ基、
(xxix) チオカルバモイル基、
(xxx) モノ-低級アルキル-チオカルバモイル基

(例えば、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイルなどのモノ-C₁、アルキルチオカルバモイル基など)、(xxxi) ジー低級アルキルチオカルバモイル基(例えば、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイルなどのジ-C₂、アルキルチオカルバモイル基など)、(xxxii) アリールチオカルバモイル基(例えば、フェニルチオカルバモイル、ナフチルチオカルバモイルなどのC₆、アリールチオカルバモイルなど)、(xxxiii) アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピルなどのC₇、アラルキル基など)、(xxxiv) 低級アルコキシカルボニル-低級アルキル基(例えば、メチルカルボニルメチル、エチルカルボニルメチルなどのC₁、アルコキシカルボニル-C₁、アルキル基など)または(xxxv) カルボキシル-低級アルキル基(例えば、カルボキシルメチル、カルボキシルエチルなどのカルボキシル-C₁、アルキル基など)などがあげられる。R¹およびR²で表わされる「置換されているもよい炭化水素基」の「置換基」として好ましくは、(i) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii) ハロゲン化されているもよい低級アルキル基(なかでも無置換の低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、1-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC₁、アルキル基など)が好ましい)、(iii) 置換されているもよい低級アルコキシ基(なかでも無置換の低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC₁、アルコキシ基など)が好ましい)または(iv) アミノ基などがあげられる。

【0016】上記R¹およびR²で表される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「ハロゲン化されているもよい低級アルキル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有しているもよい低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、1-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC₁、アルキル基など)などがあげられ、具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブromoエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、プロピル、3, 3, 3-トリフルオロプロピル、i-プロピル、n-ブチル、4, 4, 4-トリフルオロブチル、i-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、ネオペンチル、5, 5, 5-トリフルオロペンチル、n-ヘキシル、6, 6, 6-トリフルオロヘキシルなどがあげられる。上記R¹およびR²で表される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」としては、例えば、1

置換基」として表される「ハロゲン化されているもよい低級アルケニル基」および「ハロゲン化されているもよい低級アルキニル基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有しているもよい低級アルケニル基(例えば、ビニル、アリル、1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、4-ペンテニル、5-ヘキセニルなどのC₂、アルケニル基など)および1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有しているもよい低級アルキニル基(例えば、プロパルギル、エチニル、3-ブチニル、1-ヘキシニルなどのC₃、アルキニル基など)などがあげられる。

【0017】上記R¹およびR²で表される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「置換されているもよい低級アルコキシ基」としては、例えば、(i) ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii) モノ-またはジ-低級アルキルアミノ基(例えば、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノなどのモノ-またはジ-C₁、アルキルアミノ基など)、(iii) 低級アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのC₁、アルコキシカルボニル基など)、(iv) カルバモイル基および(v) カルボキシ基などから選ばれた置換基を1または2個有しているもよい低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなどのC₁、アルコキシ基など)などがあげられる。上記R¹およびR²で表される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」として表される「ハロゲン化されているもよい低級アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし3個のハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有しているもよい低級アルキルチオ基(例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、i-ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオなどのC₁、アルキルチオ基など)などがあげられ、具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどがあげられる。上記のR¹およびR²で表される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「炭化水素基」は上記の置換基など1ないし5個(好ましくは1ないし3個、さらに好ましくは1または2個)で置換されているもよい。

【0018】R¹およびR²で表される「置換されているもよい炭化水素基」として好ましくは、(1) ①ハロゲン原子、②アミノ基または③C₁、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、t

tert-ブトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)。

(2) ①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または④C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)。

(3) ①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または④C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₆アラールキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど、さらに好ましくはベンジル基)または(4) ①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または④C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₆アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)などがあげられる。上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」とは、置換可能な位置に任意の数(好ましくは1ないし5個、より好ましくは1ないし3個)の置換基を有し、置換基数が2個以上の場合には各置換基は同一または異なっているいてもよく、また、隣り合った2つの置換基は互いに結合して環を形成しているもよい。

【0019】上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」としては、例えば、(1)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1個または2個のヘテロ原子を1個

以上(例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個)含む5ないし9員の芳香族複素環(好ましくは5または6員の芳香族複素環)、または(2)炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1個または2個のヘテロ原子を1個以上(例えば、1個ないし4個、好ましくは1個ないし3個)含む5ないし9員の非芳香族複素環(好ましくは5または6員の非芳香族複素環)などから水素原子1個を除いてできる基などがあげられる。前記(1)の「芳香族複素環」としてより具体的には、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ヒリダジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環などの炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員(好ましくは5または6員)の芳香族複素環などがあげられる。前記(2)の「非芳香族複素環」としてより具体的には、例えば、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、テトラヒドロピラジン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラジン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロフラン、ジヒドロチアゾール、ジヒドロイソチアゾール、オキサゾリン、ジヒドロイソオキサゾール、ペペリジン、ビペラジン、ヘキサヒドロピリミジン、ヘキサヒドロピリダジン、テトラヒドロピラジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、テトラヒドロチオフェン、テトラヒドロフラン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、オキサゾリジン、テトラヒドロイソキサゾール環などの炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれたヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし9員(好ましくは5または6員)の非芳香族複素環などがあげられる。

【0020】上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい複素環基」の「置換基」としては、例えば、上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」などと同様のものなどがあげられる。上記、R¹およびR²のいずれか一方が置換されていてもよいヒドロキシ基または置換されていてもよいアミノ基の場合の他方として表される「置換されていてもよいアルキル基」の「アルキル基」として好ましくは、例えば、直鎖状または分枝状の低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)などがあげられ、該「アルキル基」の置換基としては、上記のR¹およびR²で表される「置換基を有しているもよい炭化水素基」の置換基と同様のものなどがあげられる。上記のR¹とR²は互いに結合して隣接する窒素原子と共に置換基を有しているもよい窒素複素

16

20

4

3

ープロポキシ、*n*-プロトキシ、*i*-プロトキシ、*sec*-プロトキシ、*tert*-プロトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₆シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(5)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなど)または④C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₆アラルキル基(例えば、ベンジル、フェニル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)または(6)①ハロゲン原子、②アミノ基、③C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなど)または④C₁₋₆アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₆アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示す場合が好ましい。

【0022】「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置換基」としては、例えば、(i)オキソ基、(ii)チオキソ基、(iii)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(iv)置換されていてもよいヒドロキシ基、(v)置換されていてもよいチオール基、(vi)置換されていてもよい炭化水素基および(vii)置換されていてもよい複素環基などがあげられる。「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置換基」としては、置換されていてもよいヒドロキシ基または「置換されていてもよいチオール基」の「置換基」としては、例えば、上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい炭化水素基」の「置換基」と同様のものなどがあげられ、好ましくは、例えば、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)。

アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなどのC₁₋₆アリール基など、好ましくはフェニル基)、ホルミル基または低級アルキル基-カルボニル基(例えば、アセチル、プロピオニルなどのC₁₋₆アルキル-カルボニル基など)があげられる。

【0023】「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置換基」としては「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、上記のR¹およびR²で表される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」と同様のものなどがあげられる。「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてもよいアミノ基」以外の「置換基」としては、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)炭化水素基、(iii)置換されていてもよいヒドロキシ基または(iv)置換されていてもよい複素環基などがあげられ(該「炭化水素基」としては、上記R¹およびR²で表わされる「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」と同様のものなどがあげられる)、より具体的には、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)、(iii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、*i*-プロピル、*n*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)またはC₁₋₆アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基、(iv)C₁₋₆アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)、(v)5または6員の複素環基または(vi)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、アミノ基、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-

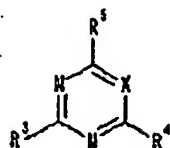
ーブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)または低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどのC₁₋₄アルコキシ基など)で置換されていてもよい低級アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどのC₇₋₁₀アラルキル基など、さらに好ましくはベンジル基)などが好ましい例としてあげられる。「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてよいアミノ基」以外の「置換基」としてさらに好ましくは、例えば、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)、(iii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)またはC₆₋₁₀アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基、(iv)C₆₋₁₀アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)または(v)5または6員の複素環基などがあげられ、特に、(i)ハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、(ii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-

ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)、(iii)低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)またはC₆₋₁₀アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基または(vi)C₆₋₁₀アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)などが好ましい。

【0024】また、「環構成ヘテロ原子として窒素原子2個または3個のみを含有する5ないし8員の単環式含窒素複素環」の「置換されていてよいアミノ基」以外の「置換基」が単環式含窒素複素環の窒素原子に置換する場合には、特にハロゲン原子(例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、アミノ基、低級アルキル基(例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*i*-ブチル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルなどのC₁₋₆アルキル基など)または低級アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシなどのC₁₋₄アルコキシ基など)で置換されていてもよい低級アラルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2, 2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなどのC₇₋₁₀アラルキル基など、さらに好ましくはベンジル基)などが好ましい例としてあげられる。

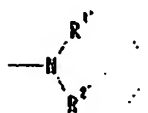
【0025】上記化合物〔1〕の好ましい例としては、例えば、式

【化23】



(11)

〔式中、 R^3 、 R^4 および R^5 のうち少なくとも一つがそれぞれ同一または異なつて式



(11')

〔式中、 R^1 および R^2 はそれぞれ同一または異なつて、(1)水素原子、(2)アミノ基、(3)①ハロゲン原子、②アミノ基または③ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)、(4)①ハロゲン原子、②アミノ基、③ C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{1-6} シクロアルキル基(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)、(5)①ハロゲン原子、②アミノ基、③ C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{1-6} アラールキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)または(6)①ハロゲン原子、②アミノ基、③ C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{1-6} アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基、(4) C_{1-6} アリール基(例

ル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい C_{1-6} アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示し(但し、 R^1 および R^2 のいずれか一方がアミノ基の場合、他方は水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。)、 R^1 および R^2 は互いに結合して隣接する窒素原子と共に①ハロゲン原子、②アミノ基、③ C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、 i -プロポキシ、 n -ブトキシ、 i -ブトキシ、 sec -ブトキシ、 $tert$ -ブトキシなど)で置換されていてもよい5または6員の複素環基を形成していてもよい。)で表される基を示し、その他がそれぞれ同一または異なつて、(1)水素原子、(2)ハロゲン原子、(3)① C_{1-6} アルキル基(例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、 i -プロピル、 i -ブチル、 n -ブチル、 sec -ブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシルなど)または④ C_{1-6} アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基、(4) C_{1-6} アリール基(例

例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)または(5)5または6員の複素環基を示し、Xは窒素原子またはメチン基を示す。]で表される化合物などがあげられる。

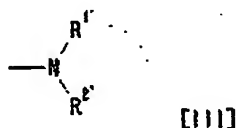
【0026】上記化合物【II】中、さらに好ましい具体例としては、(A)Xが窒素原子を示し、R¹、R²およびR³がそれぞれ同一または異なつて式

【化24】



(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表される基である場合、(B)Xが窒素原子を示し、R¹、R²およびR³のいずれか2つがそれぞれ同一または異なつて式

【化25】



(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表される基を示し、その他が(1)ハロゲン原子、(2)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、1-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)またはC₆₋₁₁アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基または(3)C₆₋₁₁アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示す場合、または(C)Xがメチン基を示し、R³が(1)式

【化26】



(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表さ

れる基、(2)ハロゲン原子、(3)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、1-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)またはC₆₋₁₁アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4)C₆₋₁₁アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示し、R²およびR³のいずれか一方が式

【化27】



(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表される基を示し、他方が(1)式

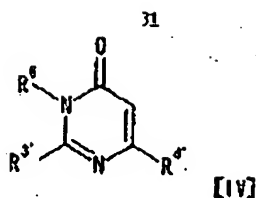
【化28】



(式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)で表される基、(2)ハロゲン原子、(3)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、1-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)またはC₆₋₁₁アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基または(4)C₆₋₁₁アリール基(例えば、フェニル、2-ビフェニル、3-ビフェニル、4-ビフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示す場合などがあげられる。

【0027】上記化合物【I】中、その他の好ましい具体例としては、例えば、式

【化29】



【式中、R⁶は(1)ハロゲン原子、(2)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または(3)C₆₋₁₀アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)で置換されていてもよいヒドロキシ基または(3)C₁₋₆アリール基(例えば、フェニル、2-ピフェニル、3-ピフェニル、4-ピフェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリルまたは9-フェナントリルなど)を示し、R³は(1)ハロゲン原子、(2)アミノ基、(3)C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)または(3)C₆₋₁₀アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、i-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシなど)で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、1-フェニルプロピル、2-フェニルプロピル、3-フェニルプロピル、4-フェニルプロピル、5-フェニルペンチルなど)または(2)複素環(例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピローール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾールおよびイソオキサゾール環など(好ま

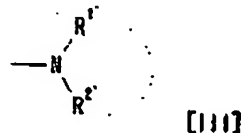
10

20

30

しくはピリジンなど)で置換されたC₁₋₆アルキル基(例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、i-ブチル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルなど)を示し、R⁴は式

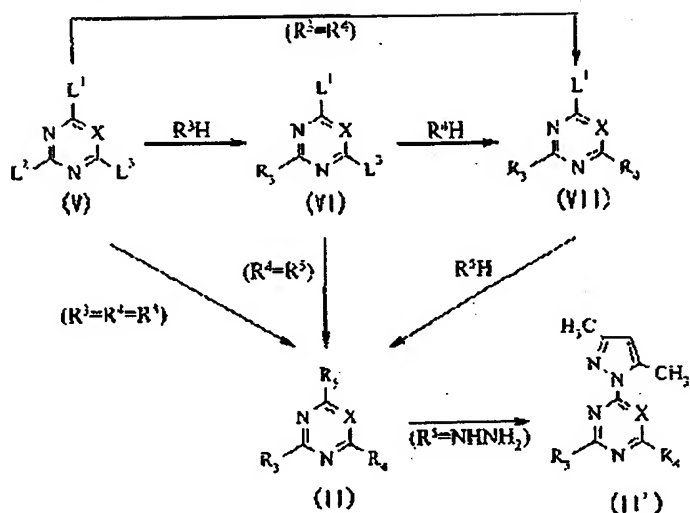
【化30】



【式中、R¹およびR²は前記と同意義を示す)を示す場合などがあげられる。化合物【I】の具体例としては、2,4-ビス(フェニルアミノ)-6-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-1,3,5-トリジン、4-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)アミノ-2-フェニルピリミジン、2-フェニル-6-フェニルアミノ-3-(3-ピコリル)ピリミジン-4-(3H)-オンまたはこれらの塩などがあげられる。上記化合物【I】の製造法について以下に述べる。上記化合物【I】は、塩またはエステルを形成していてもよく、自体公知の方法、例えば、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティ、73巻、2981頁(1951年)(J. Am. Chem. Soc., 73, 2981 (1951))、米国特許第4261892号(USP-4261892)、ジャーナル オブ ペステイサイドサイエンス、13巻、13頁(1990年)(J. Pesticide Sci., 13, 13 (1990))、「ザ ケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンド 「ザ ピリミジンズ」162~215頁、227~263頁 インターサイエンス パブリシャーズ 1962年発行」、特開平9-227533号公報等に記載の方法またはそれらに準じた方法などにより製造できる。

【0028】また、化合物【I】の好ましい例として上述した化合物【II】またはその塩ならびに下記の化合物【II'】も上記の自体公知の方法またはそれらに準じた方法などにより製造できるが、具体的には、以下のスキーム1に示した方法などにより製造することができる。

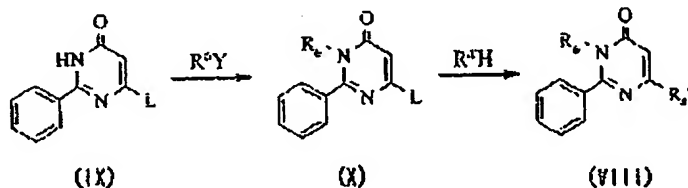
【化31】



(スキーム1中、L¹ないしL²は脱離基、他の各記号は前記と同意義を示す) L¹ないしL²で示される「脱離基」としては、それぞれ同一または異なって、ハロゲン原子、特に塩素または臭素があげられる。また、下記スキーム2で示される一般式で表された化合物(VIII)も自明公知の方法例えば「ザ ケミストリー オブ ヘテロサイクリック コンパウンド 「ザ ピリミジンズ」*スキーム2

162~215頁、227~263頁、356~375頁 インターサイエンスパブリシャーズ 1967年発行）等に記載の方法またはそれに準じた方法などにより製造できるが、具体的には、以下のスキーム2に示した方法などにより製造することができる。

【化32】



(式中、IおよびYはそれぞれ脱離基、他の各記号は前記と同意義を示す) Iで表わされる脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、特に塩素または臭素があげられ、Yで表わされる脱離基としては、例えば、(1) ハロゲン原子 (例えば、塩素、臭素またはヨウ素など)、(2) 1ないし3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルスルホニルオキシ基 (例えば、メタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシなど)、(3) 1ないし4個のC₁₋₃アルキルまたはハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アリールスルホニルオキシ基 (例えば、p-トルエンルスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、p-ブロモベンゼンスルホニルオキシ、メンチレンルスルホニルオキシなど) などがあげられる。上記のスキーム中に示す化合物は塩を形成している場合も含み、該塩としては、例えば化合物(1)

の塩と同様のものなどがあげられる。

【0029】化合物(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)および(VⅠⅠⅠ)は、公知の手段、例えば溶媒抽出、液性変換、乾溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物(Ⅰ)、(Ⅱ)、(Ⅲ)および(VⅠⅠⅠ)の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。化合物(Ⅰ)またはその塩は、O⁶細胞発現のヒトアデノシンA3受容体に対して強力な拮抗作用を有することから確認されており、アデノシンA3受容体の活性化の結果として生じるアデニル酸シクラーゼの阻害および肥満細胞の脱顆粒などを抑制するものである。すなわち、肥満細胞からの炎症性メディエーターの放出

の阻害およびcAMP（サイクリックアデノシンモノフォスフェート）濃度の上昇を惹起し、例えば虚血等によって生じる細胞死を抑制し、虚血性疾患を含む脳および心臓の保護剤などとして使用することができる。上記化合物〔1〕が塩を形成し、それを含有するアデノシンA3拮抗剤が医薬品として用いられる場合、塩としては薬学上許容可能な塩が好ましい。

【0030】化合物〔1〕の塩として具体的には、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などがあげられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、アンモニウム塩などがあげられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩があげられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩があげられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば乳酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩があげられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩があげられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩があげられる。例えば、化合物〔1〕内に酸性官能基を有する場合にはアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩など、また、含窒素複素環化合物内に塩基性官能基を有する場合には塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩または、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩があげられる。化合物〔1〕は、毒性が低く、安全である。従って、本発明の化合物を含むアデノシンA3拮抗剤はその優れたアデノシンA3拮抗作用に基づき、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒトなど）に対する虚血性疾患（例えば、脳梗塞、心筋梗塞など）を含む脳および心臓の安全な保護剤として有用であり、また、炎症もしくはアレルギー性疾患（例えば、皮膚炎（アトピー性皮膚炎など）、乾癬、喘息、蕁麻疹（慢性蕁麻疹など）、気管支炎、喀痰、鼻炎（アレルギー性鼻炎など）、炎症性腸疾患、リウマチ関節炎など）などの安全な予防、治療薬としても有用である。ま

た、本発明の化合物を含むアデノシンA3拮抗剤は、自体公知の手段に従って製剤化することができ、化合物そのまゝあるいは薬理学的に許容される担体を、製剤化工程において適宜、適量混合することにより医薬組成物、例えば錠剤（錠衣錠、フィルムコーティング錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤、注射剤、坐剤、徐放剤などとして、経口的または非経口的（例えば、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

【0031】本発明のアデノシンA3拮抗剤中、化合物の含有量は、剤全体の0.1～100重量%である。投与量は対象疾患、症状、投与対象、投与方法などによっても異なるが、例えば脳卒中もしくは脳梗塞などの虚血性疾患治療剤として、成人（60kg）患者に対して経口投与する場合、1日当たり、有効成分として約0.1～1000mg、好ましくは約1～500mg、さらに好ましくは約10～300mgであり、1日1～数回に分けて投与することができる。本発明の拮抗剤の製造に用いられる薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が挙げられ、例えば固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無菌化剤などがあげられる。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コーンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などがあげられる。滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどがあげられる。結合剤としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどがあげられる。崩壊剤としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、L-ヒドロキシプロピルセルロースなどがあげられる。溶剤としては、例えば注射用水、エタノール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などがあげられる。

【0032】溶解補助剤としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどがあげられる。懸濁化剤としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えば

ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などがあげられる。等張化剤としては、例えばブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどがあげられる。緩衝剤としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などがあげられる。凝固化剤としては、例えばベンジルアルコールなどがあげられる。防腐剤としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などがあげられる。抗酸化剤としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などがあげられる。

【0033】

【発明の実施の形態】本発明は、さらに以下の参考例、実施例および試験例によって詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施例であって、本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変換させてもよい。以下に記載の％は特記しない限り重量パーセントを意味する。その他の本文中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
Hz : ヘルツ (Hertz)

DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
1H-NMR : プロトン核磁気共鳴
cDNA : コンプレメンタリーデオキシリボ核酸
DNA : デオキシリボ核酸
EDTA : エチレンジアミン四酢酸
PBS : リン酸緩衝液
BSA : ウシ血清アルブミン
PMSF : フッ化フェニルメチルスルホニル
HBSS : ハンクス溶液
I-AB-MECA : N⁶-(4-アミノ-3-ヨードベンジ
ル)-5'-メチルカルボキサミド) アデノシン
NECA : 5'-エチルカルボキサミド) アデノ
シン

【0034】

【実施例】以下の参考例1ないし53の化合物は、自体公知の方法、例えば、ジャーナルオブアメリカンケミカルソサイエティ、73巻、2981頁(1951年)(J. Am. Chem. Soc., 73, 2981 (1951))、米国特許第4261892号(USP-4261892)、ジャーナルオブペステイサイドサイエンス、13巻、13頁(19

90年)(J. Pesticide Sci., 13, 13 (1990))、「ザケミストリーオブヘテロサイクリックコンパウンド「ザピリミジンズ」162~215頁、227~263頁インターサイエンスパブリシャーズ1962年発行」、特開平9-227533号公報等に記載の方法またはそれらに導いた方法などにより合成された。

【0035】参考例1

2-クロロ-4-エチルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 210-211℃

参考例2

2-クロロ-4-イソプロピルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 115-117℃

参考例3

2-クロロ-4-シクロプロピルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 190-191℃

参考例4

2-(tert-ブチルアミノ)-4-クロロ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 144-145℃

参考例5

2-クロロ-4-シクロヘキシルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 201-202℃

参考例6

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-クロロ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 201-202℃

【0036】参考例7

2-クロロ-4-(4-メトキシフェニル)アミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 168-172℃

参考例8

2, 4-ビス((4-メトキシフェニル)アミノ)-6-クロロ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 205-208℃

参考例9

2-ベンジルアミノ-4-クロロ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 178-180℃

参考例10

2-クロロ-4-ジエチルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン
融点: 97-100℃

参考例11

2-クロロ-4-フェニルアミノ-6-ピペリジノー-1, 3, 5-トリアジン
融点: 137-139℃

参考例12

2-クロロ-4-モルホリノ-6-フェニルアミノ-
1, 3, 5-トリアジン

融点: 197-200℃

参考例13

2-ヒドラジノ-4-メチルアミノ-6-フェニルアミ
ノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 163-166℃

参考例14

2-ヒドラジノ-4-イソプロピルアミノ-6-フェニ
ルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 83-85℃

【0037】参考例15

2-(tert-ブチルアミノ)-4-ヒドラジノ-6-
フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 94-97℃

参考例16

2-シクロヘキシルアミノ-4-ヒドラジノ-6-フェ
ニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 154-158℃

参考例17

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-ヒドラジノ-
1, 3, 5-トリアジン

融点: 189-193℃

参考例18

2-ベンジルアミノ-4-ヒドラジノ-6-フェニルア
ミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 128-130℃

参考例19

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-メチルアミノ-
1, 3, 5-トリアジン

融点: 171-173℃

【0038】参考例20

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-エチルアミノ-
1, 3, 5-トリアジン

¹H-NMR (DMF-d₃) δ: 1.15 (3H, t, J=7.2Hz), 3.36
(2H, q, J=7.2Hz), 6.88-7.08 (3H, m), 7.18-7.30 (4
H, m), 7.74-7.86 (4H, m), 8.95 (1H, br s), 9.07 (1
H, br s)

参考例21

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-シクロヘキシル
アミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 198-201℃

参考例22

2-ベンジルアミノ-4, 6-ビス(フェニルアミノ)
-1, 3, 5-トリアジン

¹H-NMR (DMF-d₃) δ: 4.55 (2H, d, J=6.2Hz), 6.87-
7.01 (2H, m), 7.14-7.31 (5H, m), 7.31-7.44 (4H,
m), 7.58-7.89 (5H, m), 9.05 (1H, br s), 9.09 (1H,
br s)

参考例23

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(1-イミダゾ
リル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 268-271℃

参考例24

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(1-ピラゾリ
ル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 185-187℃

参考例25

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-
メチルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリ
アジン

融点: 187-190℃

【0039】参考例26

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-
エチルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリ
アジン

融点: 149-152℃

参考例27

20 2-シクロプロピルアミノ-4-(3, 5-ジメチルピ
ラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1, 3,
5-トリアジン

融点: 186-189℃

参考例28

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-
イソプロピルアミノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-
トリアジン

融点: 196-199℃

参考例29

2-(tert-ブチルアミノ)-4-(3, 5-ジメチル
ピラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1,
3, 5-トリアジン

融点: 198-200℃

参考例30

2-シクロヘキシルアミノ-4-(3, 5-ジメチルピ
ラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1, 3,
5-トリアジン

融点: 224-226℃

【0040】参考例31

40 2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(3, 5-ジメ
チルピラゾール-1-イル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 238-240℃

参考例32

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-
(4-メトキシフェニル)アミノ-6-フェニルアミノ
-1, 3, 5-トリアジン

融点: 114-116℃

参考例33

2, 4-ビス((4-メトキシフェニル)アミノ)-6-
50 -(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-1,

3. 5-トリアジン

融点: 194-197℃

参考例34

2-ベンジルアミノ-4-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 154-156℃

参考例35

【0041】2-ジェチルアミノ-4-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 144-146℃

参考例36

2-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-4-モルホリノ-6-フェニルアミノ-1, 3, 5-トリアジン

融点: 222-224℃

参考例37

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(1-インドリル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 163-166℃

参考例38

2, 4-ビス(フェニルアミノ)-6-(2-インダゾリル)-1, 3, 5-トリアジン

融点: 196-199℃

参考例39

2-ヒドラジノ-4, 6-ジフェニル-1, 3, 5-トリアジン

融点: 188-189℃

【0042】参考例40

4-クロロ-2-フェニル-6-(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 137-138℃

参考例41

4-クロロ-6-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-フェニルピリミジン

融点: 147-148℃

参考例42

2, 4-ビス(ベンジルアミノ)-6-クロロピリミジン

融点: 133-134℃

参考例43

4-シクロヘキシルアミノ-6-ヒドラジノ-2-フェニルピリミジン

融点: 128-129℃

参考例44

4-シクロヘキシルアミノ-2-フェニル-6-(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 139-140℃

参考例45

2-フェニル-4, 6-ビス(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 190-191℃

参考例46

4-ベンジルアミノ-2-フェニル-6-(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 120-121℃

【0043】参考例47

4-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-2-フェニル-6-(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 177-180℃

参考例48

4-(3, 5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-(4-メトキシフェニル)アミノ-2-フェニルピリミジン

融点: 159-160℃

参考例49

2, 4, 6-トリス(フェニルアミノ)ピリミジン

融点: 206-208℃

参考例50

4-ヒドラジノ-2-フェニル-6-(フェニルオキシ)ピリミジン 2塩酸塩

融点: 170-174℃

参考例51

30 2-フェニル-4-フェニルアミノ-6-(フェニルオキシ)ピリミジン

融点: 107-108℃

参考例52

4-シクロヘキシルアミノ-2-フェニル-6-(フェニルオキシ)ピリミジン塩酸塩

融点: 138-142℃

参考例53

2-フェニル-6-フェニルアミノ-3-(3-ピコリル)ピリミジン-4(3H)-オン

40 融点: 168-170℃

得られた参考例1~53の化合物の化学構造式を以下に示す。

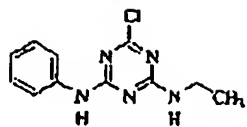
【0044】

【化33】

(23)

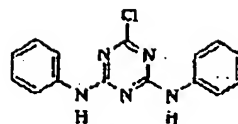
特開平11-158073

43

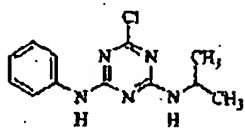


参考例1

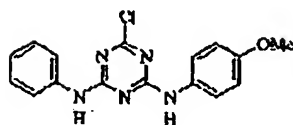
44



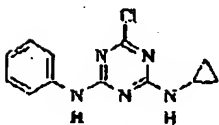
参考例6



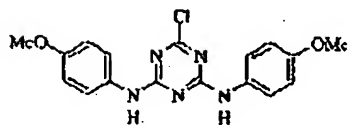
参考例2



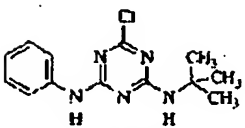
参考例7



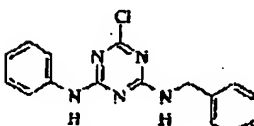
参考例3



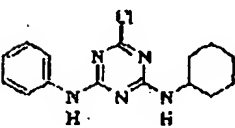
参考例8



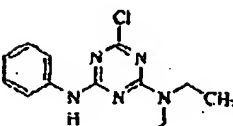
参考例4



参考例9



参考例5



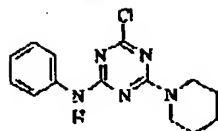
参考例10

【化34】

(24)

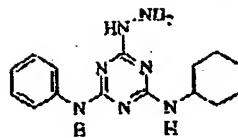
特開平11-158073

45

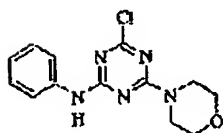


参考例11

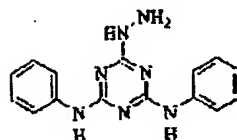
46



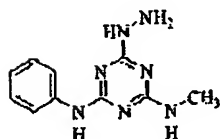
参考例16



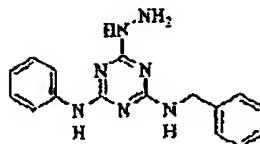
参考例12



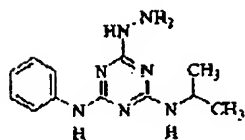
参考例17



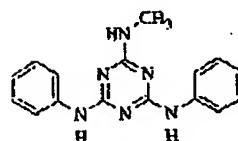
参考例13



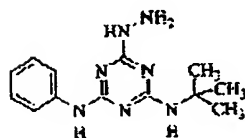
参考例18



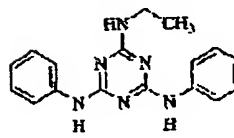
参考例14



参考例19



参考例15



参考例20

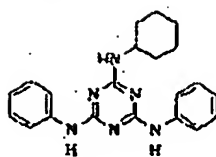
[0045]

[化35]

(25)

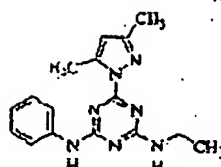
特開平11-158073

47

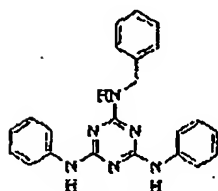


参考例21

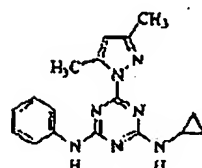
48



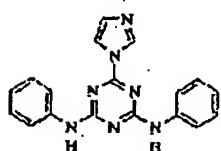
参考例26



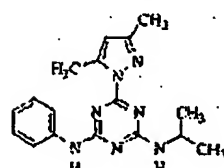
参考例22



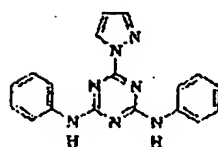
参考例27



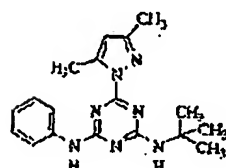
参考例23



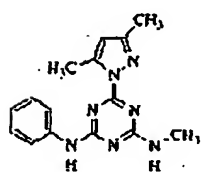
参考例28



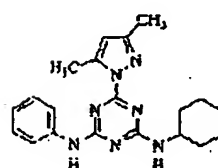
参考例24



参考例29



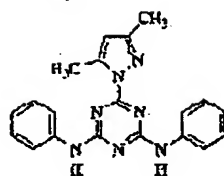
参考例25



参考例30

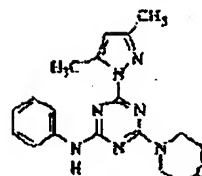
[化36]

49

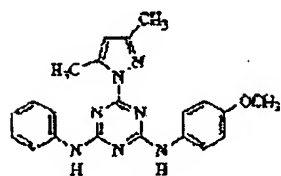


参考例31

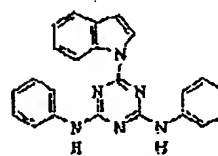
50



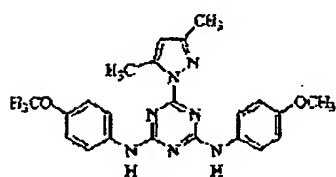
参考例36



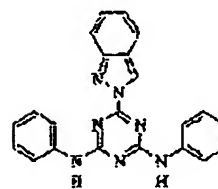
参考例32



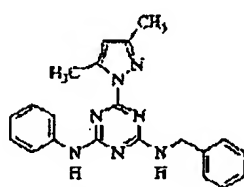
参考例37



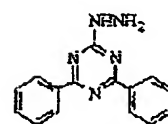
参考例33



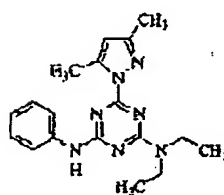
参考例38



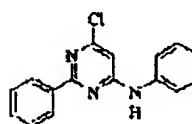
参考例34



参考例39

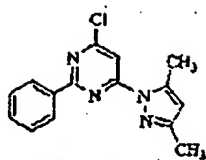


参考例35



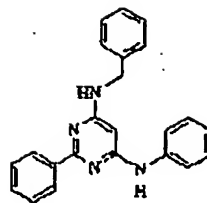
参考例40

51

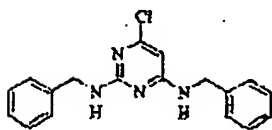


参考例41

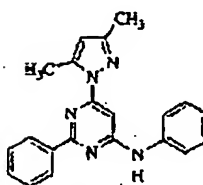
52



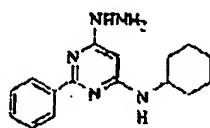
参考例46



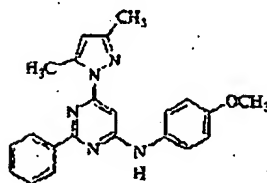
参考例42



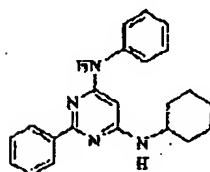
参考例47



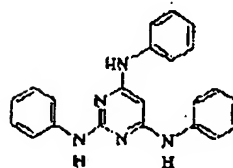
参考例43



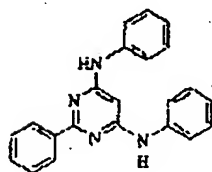
参考例48



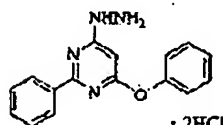
参考例44



参考例49



参考例45



· 2HCl

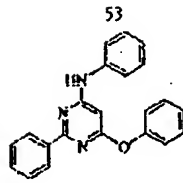
参考例50

(28)

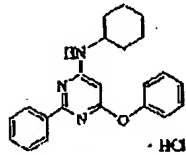
特開平11-158073

54

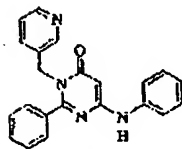
* [0047]



参考例51



参考例52



参考例53

20

*

実施例1

(1) 参考例化合物21	50	mg
(2) ラクトース	34	mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6	mg
(4) トウモロコシ澱粉(のり状)	5	mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4	mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20	mg
計	120	mg

上記(1)~(6)を混合し、錠剤機により打錠し、錠※ ※剤を得た。

実施例2

(1) 参考例化合物21	50	mg
(2) 微粉末セルロース	30	mg
(3) ラクトース	37	mg
(4) ステアリン酸マグネシウム	3	mg
計	120	mg

上記(1)~(4)を混合し、ゼラチンカプセルに充填★ ★し、カプセル剤を得た。

実施例3

(1) 参考例化合物21	50	mg
(2) トウモロコシ油	100	mg
計	150	mg

上記(1)および(2)を混合し、ソフトカプセルに充填し、ソフトカプセル剤を得た。

【0048】実験例

以下に記載の遺伝子操作法は、成音(マニアティス(Manatis))ら、モレキュラー・クローニング、コールドスプリングハーバーラボラトリー(ColdSpringHarbor Laboratory)、1989年に記載されている方法もしくは試薬の添付プロトコルに記載されている方法に従っ

た。

ヒトアデノシンA3レセプターのクローニング
ヒト脳cDNAから自体公知のPCR法でアデノシンA3レセプター遺伝子のクローニングを行った。1ndの脳cDNA(東洋紡, QUICK-Clone cDNA)を鋳型とし、サルバトーレ(Salvatore)らが報告(プロシーディングスオブザナショナルアカデミーオブサイエンスオブザユナイテッドステイツオブアメリカ、99

巻 10365頁 (1993年) (Proc., Natl., Acad., Sci., U.S.A., 90, 10365 (1993)) しているアデノシンA3レセプター遺伝子塩基配列を参考に作成したプライマーセット 5'-CGCCTCTAGACAAGATGCC CAACAACAGCACTGC-3' と 5'-CGG GGTGACACTACTCAGAATTCTTCT CAATGC-3' を各50pmolずつ添加し、TakaRa LA PCR Kit Ver.2(宝酒造)を使用して、PCR反応をDNAサーマルサイクラー480(パーキンエルマー)にて行った(反応条件: 95°Cで1分間、66°Cで1分間、75°Cで2分間を35サイクル)。そのPCR産物をアガロースゲル電気泳動し、1.0kbのDNA断片を回収した後、Original TA Cloning Kit(フナコシ)を用いて、アデノシンA3レセプター遺伝子をクローニングした。次に、得られたプラスミドを制限酵素XbaI(宝酒造)で消化した後、T4 DNAポリメラーゼ(宝酒造)処理により末端平滑化し、さらに、SalI(宝酒造)で消化することでアデノシンA3レセプター遺伝子の断片を得た。

【0049】ヒトアデノシンA3レセプター発現用プラスミドの作製

特開平5-076385号公報に記載のマウスミエロマFIB1-H01/×63.(IFO寄託番号: 50257; FFRMBP寄託番号: 3141)より得られたpTB1411に由来するSRαプロモーターをBglII(宝酒造)で消化して平滑化した後、EcoRI(宝酒造)で消化したpCIベクター(プロメガ)にDNA Ligation kit(宝酒造)で連結して、pCI-SRαを作製した。次に、このpCI-SRαをClaI(宝酒造)で消化後、T4 DNAポリメラーゼ(宝酒造)処理により末端平滑化した。その一方で、pGFP-C1(東洋紡)をBsu36I(第一化学薬品)で消化した後、T4 DNAポリメラーゼ(宝酒造)処理により末端平滑化した1.63kbのDNA断片を得。両者をDNA Ligation kit(宝酒造)で連結し、大腸菌JM109のコンピテントセル(宝酒造)を形質転換することでプラスミドpMSRα neoを得た。次に、pMSRα neoをEcoRI(宝酒造)で消化した後、T4 DNAポリメラーゼ(宝酒造)処理により末端平滑化し、さらに、SalI(宝酒造)で消化して得られた5.4kbのDNA断片と前述のアデノシンA3レセプター遺伝子の断片を混合し、DNA Ligation kit(宝酒造)で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセル(宝酒造)を形質転換することでプラスミドpA3SRαを得た。

ヒトアデノシンA3レセプター発現用プラスミドのCHO (dhfr-)細胞への導入と発現

10% ウシ胎児血清(ライフテックオリエンタル)を含むハムF12培地(日本製薬)でティッシュカルチャーフラスコ75cm²(ベクトンディキンソン)で生育させたCH

O (dhfr-)細胞を0.5q/Lトリプシン-0.2q/L EDTA(ライフテックオリエンタル)で割がした後、細胞をPBS(ライフテックオリエンタル)で洗浄して遠心(1000rpm, 5分)し、PBSで懸濁した。次に、ジーンバルサー(バイオラッド社)を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cmギャップのキューベットの8×10⁶細胞と10μgのヒトアデノシンA3レセプター発現用プラスミドpA3SRαを加え、電圧0.25kV、キャパシタンス960μF下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10% ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、2日間培養し、再び細胞を割がして遠心し、次に、ジェネティシン(ライフテックオリエンタル)を500μg/mlになるように加えた10% ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、10⁶細胞/mlとなるように希釈して96ウェルプレート(ベクトンディキンソン)に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。次に、得られたジェネティシン耐性株を24ウェルプレート(ベクトンディキンソン)で培養した後、耐性株の中からアデノシンA3レセプター発現細胞を選択した。即ち、50pMの[³H]-AB-MECA(アマーシャム)をリガンドとして添加したアッセイバッファーI(0.1% BSA, 0.25mM FBSF, 1μg/ml ペプスタチンと20μg/ml ロイペプチンを含む)HBS(和光純薬))中で1時間反応を行い、アッセイバッファーIで洗浄後、γカウンタで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、A3AR/CHO株を選択した。

【0050】アデノシンA3レセプター発現細胞の細胞膜画分の調製

このようにして得られたA3AR/CHO株を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で2日間培養した後、0.02% EDTA含有PBSで割がし、遠心分離で細胞を回収し、アッセイバッファーII(50 mM トリス-塩酸(pH 7.5), 1mM EDTA, 10 mM 塩化マグネシウム, 0.25mM FBSF, 1μg/ml ペプスタチン, 20μg/ml ロイペプチン)に懸濁し、ポリトロンホモジナイザー(モデルPT-3000, KINEMATICA AG)にて2000rpmで20秒間を3回処理することで細胞を破砕した。細胞破砕後、2000rpmで10分間遠心分離して、膜画分を含む上清を得た。その上清を超速心機(モデルL8-70M, ローター70Ti, ベックマン)30000rpmで1時間遠心分離して、膜画分を含む沈殿物を得た。次に、沈殿物を2unit/ml アデノシンデアミナーゼ(ベーリンガーマンハイム)を含むアッセイバッファーIIに懸濁して、30°Cで30分間処理した後、再度、上記と同様にして遠心分離し、膜画分を含む沈殿物を得た。

【0051】参考例化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに100μg/mlの膜画分と各濃度の参考例化合物を含んだアッセイバッファーIIにリガンドである[³H]-NECA(アマーシャム)を10n

56になるように添加し、室温で1時間反応した。次に、セルハースター（バックード）を使用して反応液を濾過することで膜分をユニフィルターGF/C（バックード）に移し、冷却した50mM Tris バッファー（pH7.5）で3回洗浄した。フィルターを乾燥後、マイクロシンチ0（バックード）をフィルターに加え、トップカウンター（バックード）で放射活性を計測し、 $[^3\text{H}]$ -NEC-Aの膜分への結合量を50%にまで減少させるのに必要な化合物の濃度（ IC_{50} ）をPRISM2.01（グラフィック ソフトウェア）にて算出した。

【0052】アデノシンA3受容体拮抗作用における化合物の IC_{50} 値を【表1】に示す。

【表1】

参考例化合物番号	IC_{50} (nM)	
6	15.0	
17	73.5	
21	10.1	
31	0.7	
47	285.9	
51	21.0	20
53	73.1	

この結果より、本発明の化合物【1】は、優れたアデノ*

配列：

CGCCTCTAGA CAAGATGCC AACAACAGCA CTGC 34

配列番号 (SEQ ID NO) : 2

配列の長さ (SEQUENCE LENGTH) : 34

配列の型 (SEQUENCE TYPE) : nucleic acid

鎖の数 (STRANDEDNESS) : single

※

配列：

CGCGGTGCAC ACTACTCAGA ATTCTTCTCA ATGC 34

【0054】

【発明の効果】本発明の化合物【1】は、アデノシンA3受容体に対して強力な拮抗作用などを有し、例えば、★

*シンA3受容体拮抗作用を有することがわかる。

【0053】

【配列表】

配列番号 (SEQ ID NO) : 1

配列の長さ (SEQUENCE LENGTH) : 34

配列の型 (SEQUENCE TYPE) : nucleic acid

鎖の数 (STRANDEDNESS) : single

トポロジー (TOPOLOGY) : linear

配列の種類 (MOLECULE TYPE) : other nucleic acid (synthetic DNA)

10

※トポロジー (TOPOLOGY) : linear

配列の種類 (MOLECULE TYPE) : other nucleic acid (synthetic DNA)

★虚血性疾患に対する脳および心臓の保護剤などとして有用である。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁸	識別記号	FI	
A61K 31/00	629	A61K 31/00	629
31/505		31/505	
31/53		31/53	
// C07D 251/18		C07D 251/18	Z
251/50		251/50	D
251/70		251/70	F
403/04	209	403/04	209
	231		231
	233		233

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

BEST AVAILABLE COPY